

**PALLÁDIUM KATALIZÁLT KARBONILEZÉSI REAKCIÓK  
ALKALMAZÁSA SZINTÉZISEKBEN**

**PETZ ANDREA**

TÉMAVEZETŐ:

**DR. KOLLÁR LÁSZLÓ EGYETEMI TANÁR**



**Pécsi Tudományegyetem  
Természettudományi Kar  
Kémia Doktori Iskola**

## 1. Bevezetés

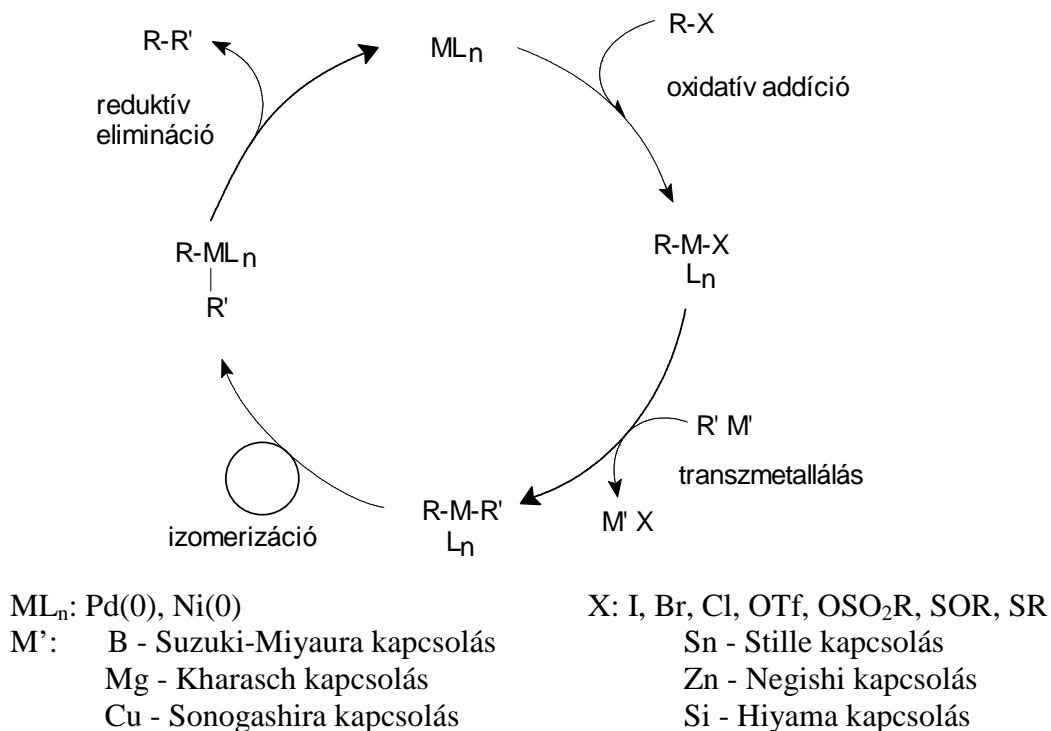
Az átmenetifém-organikus kémia kutatása – az elmúlt évtizedek látványos fejlődése után – mára eljutott a szerves szintézisekben történő alkalmazásig. Az átmenetifém-szén kötés szerkezetének megismerése, a katalitikus reakciók elemi lépéseinek megértése, valamint az átmenetifém koordinációs szférájában lejátszódó reakciók mechanizmusának leírása elősegítette gyakorlati problémák megoldását. Ma már ritkán találkozunk olyan korszerű, szintetikus jelentőségű reakcióval, amelyben nem a fémorganikus homogén katalízis játszik szerepet, hiszen a jó hozam, kiemelkedő kemo-, regio- és enantioszelektivitás érhető el általuk. Rendszeresen és rutinszerűen alkalmaznak átmenetifém-komplexeket homogén katalitikus karbonilezési reakciókban gyakorlati szempontból fontos alapvázak kialakítására vagy azok újabb funkciócsoportjának kiépítésére.

A különböző fémorganikus reagenseket alkalmazó reakciók jelentős részét – felfedezőjükről – külön névvel illetik. A keresztkapcsolási reakciókban alacsony oxidációs állapotú átmenetifémet tartalmazó katalizátorokat alkalmaznak. A leggyakrabban használt aktív katalizátorokban a 0 oxidációs állapotot vagy *'in situ'* állítják elő a reakció során a megfelelő fémvegyületből (pl.  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  prekursorokból), vagy a kiindulási ('bemért') komplex eleve 0 oxidációs állapotú fémet tartalmaz. A katalitikusan aktív, alacsony oxidációs állapotú katalizátor intermedierek előállítására redukálószerként leggyakrabban a katalizátor ligandumaként használt foszfint vagy trietilamint használnak. A folyamat első lépése a szerves halogenid oxidatív addíciója az átmeneti fémre, melyben az átmenetifém oxidációs száma kettővel nő. Szén-fém  $\sigma$ -kötés alakul ki, miközben az átmenetifém +2 oxidációs állapotúvá alakul. A kapcsolni kívánt másik szerves molekula ( $\text{R}'\text{M}'$ ) transzmetallálással kerül az átmenetifémionra, s így egy, a szerves ligandumokat *transz*-helyzetben tartalmazó fémkomplex alakul ki. Izomerizáció során a *transz*-szerkezetű komplex *cis*-származékká alakul át. A térbeli átrendeződés lehetővé teszi a redukatív eliminációs reakciót, melynek során keletkezik a végtermék, és az aktív katalizátort is visszanyerjük. A katalitikus reakció sebességét a leglassúbb – ez általában az oxidatív addíció – részreakció határozza meg.

A kapcsolási a reakciókban használt katalizátorok és ligandumok jelentős része már kereskedelmi forgalomban is kapható. A fémekhez kapcsolódó ligandumok

egyrészt a katalizátort stabilizálják, másrészt lehetővé teszik, hogy a reakció homogén – döntően folyadék – fázisban játszódjon le.

Finomkémiai termékek előállítását célzó ipari technológiákban is előszeretettel alkalmazzák a fenti katalizátorrendszereket, hiszen nagy előnyük, hogy a ligandum és a központi fém célirányos megválasztásával a reakció szelektivitása széles határok között változtatható.



1. ábra. A keresztkapcsolási reakciók általános mechanizmusa

## 2. Célkitűzések

Kísérleti munkám alapvető célja olyan új hatékony módszerek kidolgozása volt, amelynek során a már önmagukban is biológiai aktivitást mutató 17-formil-16-én szteroid részleteket tartalmazó vegyületek előállítása palládium katalizált karbonilezési reakciók segítségével valósuljon meg. (E vegyületek gyógyszer hatóanyagként, vagy azok prekursoraként, esetleg un. prodrugként alkalmazhatók.) Kísérleteinkben az úgynevezett 'jód-vinil' szteroidokat, a 17-jód-16-én vegyületeket funkcionalizáltuk. Modellvegyületként egyszerű jód-alkén (1-jód-ciklohexén) kiindulási vegyületet is alkalmaztunk.

Céljaim a következő pontokban foglalhatók össze.

- 1-Jód-ciklohexén és boronsavak Suzuki-Miyaura keresztkapcsolási reakciójának optimalizálása, termékeinek karakterizálása. Célul tűztük ki, hogy a termékek azonosítást követően a reakció elemi lépéseit is leírjuk.
- Telítetlen ketonok előállítása 'karbonilatív Suzuki' körülmények között. Ehhez kapcsolódik a formilezési reakció mechanizmusának jobb megértése, reakciótermékeinek azonosítása.
- 17-Formil-szteroidok palládium-katalizált karbonilezési reakcióban történő előállítása.
- Koronaéter szerkezeti részletet is tartalmazó 17-karboxamido-androsztán származékok előállítása ismert szteroid modell-vegyületek alkalmazásával.

### 3. Alkalmazott módszerek

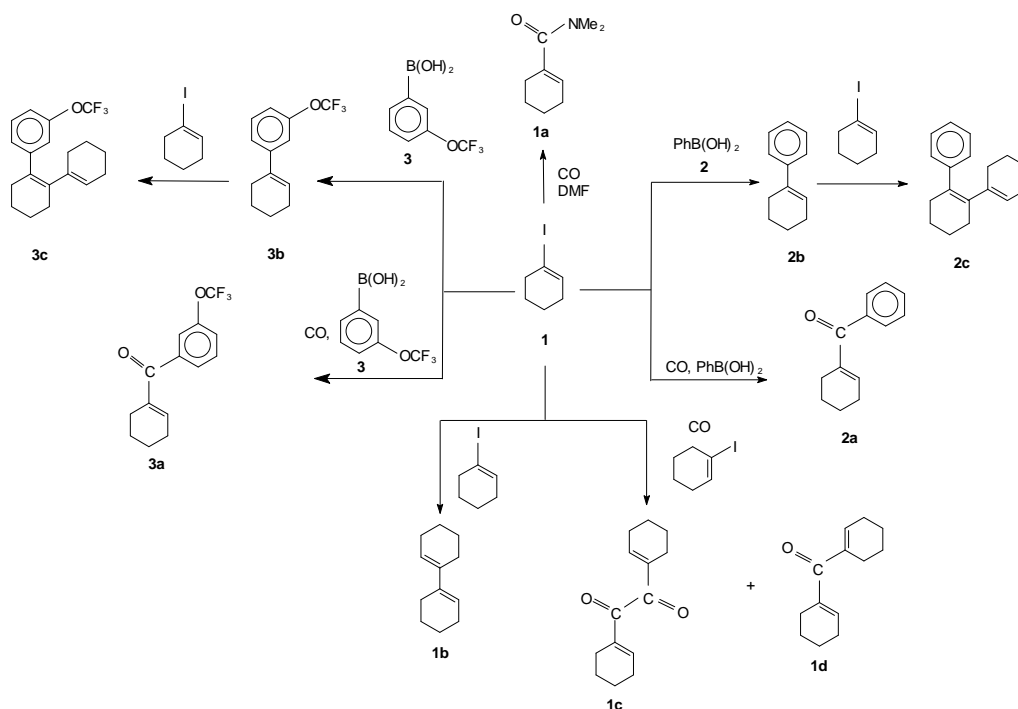
A laboratóriumi szintézisek során inert Schlenk-technikát, illetve nagynyomású autokláv technikát alkalmaztam. A nagy nyomás (12, ill. 42 bar) alatt végzett kísérleteket egy 100 cm<sup>3</sup> térfogatú saválló acélból készült autoklávban végeztem. A kísérletekben a reakciók konverzióit és a termékeloszlást GC/MS készülékkel határoztam meg. A termékek azonosítása GC-MS, IR, <sup>1</sup>H- és <sup>13</sup>C-NMR, valamint elemanalízis (C, H, N) vizsgálatokkal történt.

### 4. Saját eredmények

Doktori munkám során az egyre szélesebb körben alkalmazott, palládiumkomplexek által katalizált homogén katalitikus reakciók három típusát vizsgáltam: a Suzuki-Miyaura-reakciót, valamint 17-jód-16-én szerkezeti részletet tartalmazó szteroidok formilezési és aminokarbonilezési reakcióját. Munkám egyrészt modellvegyületeken végzett újszerű reakciók feltárására irányult, másrészt ismert reakciókat alkalmaztam néhány szteránvázas vegyület új funkciós csoportjának kiépítésére homogén katalitikus karbonilezési és aminokarbonilezési reakciók segítségével, és ezzel új szteránvázas vegyületeket állítottam elő. A vizsgált reakciókat a reakciókörülmények változtatásával optimalizáltam, feltártam az alkalmazás problémáit, a szintetikus nehézségeket. Az általam vizsgált reakciók fontos jellemzője azok rendkívüli szelektivitása.

Elért eredményeim a következő pontokban foglalhatók össze:

1. Suzuki-Miyaura reakció esetében is megfigyelhető, hogy a legtöbb közlemény a céltermékek előállítására koncentrál, és a — katalitikus reakció részletek megismerése szempontjából egyáltalán nem mellékes — 'nemkívánt' mellékreakciók felett elsiklik. Kísérleti munkám során olyan kísérletsorozatot állítottunk össze, melyben a katalizátorrendszert, a reakciókörülményeket szisztematikusan változtattuk. Megállapítottuk, hogy a 'jód-vinil'szubsztrátumokra alkalmazott karbonilatív Suzuki reakció alkalmas arra, hogy megfelelő körülmények között nagy kemoselektivitással aril-alkenil ketonokat állítsunk elő, aril-boronsavak és jód-alkének reakciójával. A modellvegyületként használt 1-jód-ciklohexén és a fenil-boronsav (vagy 3-trifluormetoxi-fenilboronsav) Suzuki-Miyaura reakcióinak katalitikus elegyeit részletesen elemeztük, elsőként tártuk fel a karbonilatív és direkt kapcsolási reakció mellékreakcióit. Megállapítottuk, hogy a várt karbonilatív termékek mennyiségét a reakció körülmények jelentős mértékben befolyásolták (katalizátorrendszer, boronsav típusa, reakcióidő, hőmérséklet-, CO nyomás-, oldószerfüggés, víz jelenléte az oldószerben).
2. Megállapítottuk, hogy a karbonilatív Suzuki reakciókban fenil-boronsav alkalmazása esetén a konformációs szempontból merev 1,1'-bisz(difenilfoszfano)-ferrocént tartalmazó katalizátor rendszerrel teljes kemoselektivitás érhető el, míg a trifluormetoxi-fenilboronsav alkalmazása esetén a reakció alacsony kemoselektivitást mutatott.



2. ábra. 1-jód-ciklohexén és aril-boronsav karbonilatív reakciójának termékei (beleértve a melléktermékeket is)

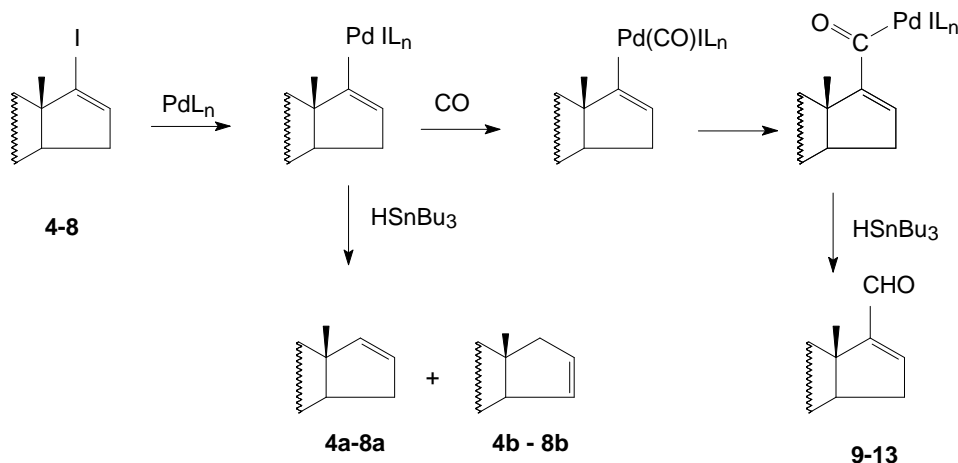
- Azt tapasztaltuk, hogy a reakció nagy oldószerfüggést mutat. Oldószerként DMF-et használva palládium-acetát-dppf katalizátor rendszerben teljes 'keton-szelektivitás' érhető el. DMSO oldószer jelenlétében viszont nagy mennyiségű melléktermék képződése figyelhető meg a közvetlen Suzuki-kapcsolási reakcióknál, valamint az egymást követő Heck-reakcióknál is.
- A szén-monoxid nyomásának növelésével a reakció szelektivitása is befolyásolható. Magasabb szén-monoxid nyomáson a karbonilezett termékek kisebb kemoselektivitással keletkeztek. Ennek egy lehetséges magyarázata, hogy a nagy nyomáson nagyobb arányban keletkeznek a palládium-karbonilek, és ilyen formában nem tudják aktiválni a szubsztrátumot a koordinációs szférában, emiatt a katalizátor részben dezaktiválódik.
- Megállapítottuk, hogy amennyiben a karbonil-beékelődés nem kedvezményezett, akkor a víznyomokat tartalmazó oldószerek alkalmazása esetén nagy mennyiségű ciklohexenil-formiát keletkezik. Ennek magyarázata, hogy katalizátorok jelenlétében hangyasav *in situ* keletkezése figyelhető meg, amely a szubsztrátummal reagálva alkenil-formiátokat eredményez.
- A normál Suzuki reakciók esetében a fenil-boronsav mint aril-forrás alkalmazásával a héttagú kelátgyűrűt képző 1,4-bisz(difenilfoszfano)-bután

jelenlétében figyelhető meg a legmagasabb konverzió. A reakcióidő növelésével a konverzió nő, azonban a reakció kemoselektivitása csökken.

7. Abban az esetben, ha 3-trifluormetoxi-fenil-boronsavat használtunk a Suzuki reakcióban, a legnagyobb aktivitást a  $\text{PPh}_3$  és az öttagú kelátgyűrűt képező 1,2-bisz(difenilfoszfano)-etán jelenlétében figyeltük meg.
8. A további, karbonilcsoportot nem tartalmazó, direkt kapcsolással keletkező Suzuki-termékeket eredményező reakció kemoselektivitása azokban az esetekben a legnagyobb, amikor 1,1'-bisz(difenilfoszfano)-ferrocén, 1,3-bisz(difenilfoszfano)-propán vagy 1,4-bisz(difenilfoszfano)-bután ligandumot használtunk. A merev foszfán (1,1'-bisz(difenilfoszfano)-ferrocén) alkalmazása a fenil-boronsav, a konformációs szempontból labilisabb kelátképző foszfán 1,4-bisz(difenilfoszfano)-bután alkalmazása a trifluormetoxi-fenil-boronsav használata esetén eredményezett nagyobb kemoselektivitást.
9. Foszfán ligandum hiányában az alkalmazott aril-boronsav típusától függetlenül a Heck-reakciókban keletkezett melléktermék vegyületek és ezek izomerjei, váratlanul magas arányban keletkeztek. Ezek keletkezését a foszfin-ligandumot nem alkalmazó palládium-acetát alkalmazása segíti elő.
10. A reakciótermékek részletes analízisével elsőként tártuk fel a közvetlen és karbonilatív Suzuki-Miyaura kapcsolási reakció során kapott Heck-termékek és a szubsztrátumok homo-kapcsolásából keletkezett termékeket, mint pl. a ciklohexen-1-il-ciklohexén, bisz(1-ciklohexenil)-glioxál és a di-(ciklohexen-1-il)-keton.
11. A formilcsoport – különösen az androsztán-váz 17-es pozíciójában – alkalmas arra, hogy a szteránvázat tovább építhessük. Könnyen elvégezhető, kis nyomáson végbemenő formilezési reakciót is kifejlesztettek, amelyben aril-, benzil- és vinil-halogenideket reagáltatnak a hidrogén-donor tributil-sztannánnal  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  katalizátor jelenlétében. Megállapítottuk, hogy megfelelő reakciókörülmények alkalmazásával, könnyen hozzáférhető 'jód-vinil' szteroidok mint szubsztrátumok palládium-katalizált karbonilezési reakcióival telítetlen szteránvázak aldehydek állíthatók elő közepes kitermeléssel. A 17-formil-16-én származékok farmakológiai szempontból is fontos vegyületek sokoldalú köztermékeiként szolgálhatnak.
12. Feltártuk a fenti reakcióban hidrogenolízissel keletkező androszt-16-én és az izomerjeinek szerkezetét és képződésük körülményeit. Leírtuk a formilezés és

hidrosztannolízis elemi lépéseit. Kísérleteink során meghatároztuk a reakció konverzióját és kemoselektivitását befolyásoló körülményeket (tributil-ón-hidrid adagolási sebessége és a kétfogú foszfin ligandum jellege).

13. Megállapítottuk, hogy a tributil-sztannán adagolási sebességének csökkenése a termék kemoselektivitását növeli, mivel a szén-monoxid palládium-alkenil kötésbe történő inzerciója a reakció leglassabb elemi reakciója. Ily módon a hosszú reakcióidő elősegíti a palládium-acil-komplex kialakulását.



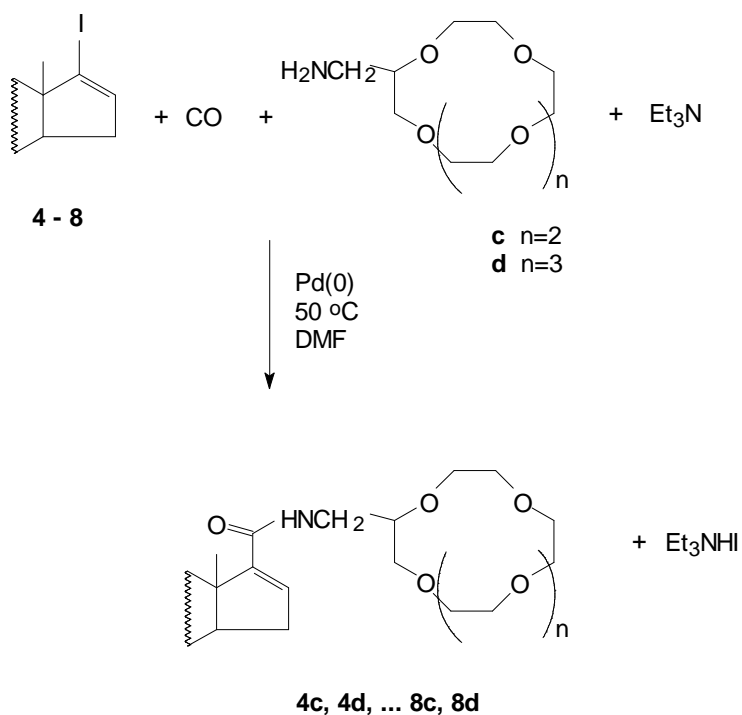
3. ábra. A formilezés és a hidrosztannolízis elemi lépései

14. A céltermék 17-formil szteroidok esetén a legjobb konverziót és kemoselektivitást a palládium-1,4-bisz(difenilfoszfano)-bután *in situ* rendszerrel sikerült elérnünk. A céltermékeket 70-75%-os kitermeléssel izoláltuk.
15. Megállapítottuk, hogy a formilezési reakció nagymértékben tolerálja a szteránváz A és B gyűrűin található különböző funkciós csoportokat, és megfigyeltük, hogy a laktám NH funkciós csoportjának, valamint a 6 $\beta$ -hidroxi funkciós csoport jelenlétének köszönhetően a tributil-ón-hidrid elsősorban hidrodehalogénezést okoz. Az ismert, konformációs szempontból labilis kelátképző difoszfánok, mint a 1,4-bisz(difenilfoszfano)-bután és 1,3-bisz(difenilfoszfano)-propán sokkal hatékonyabbnak bizonyultak, mint akár a merev kétfogú difoszfánok (pl. ferrocénvázaz 1,1'-bisz(difenilfoszfano)-ferrocén) ) vagy az egyfogú PPh<sub>3</sub>.
16. A kiindulási 17-jód-androszta-16-én alapvázaz szteroidokat palládium katalizált homogén aminokarbonilezési reakcióban reagáltattunk amino funkciós csoportot tartalmazó koronaéterekkel. Szteránvázaz jód-alkének amino-metil-



koronaéterekkel történő homogén katalitikus aminokarbonilezési reakcióját magas kitermeléssel valósítottuk meg. A reakciók során a várt megfelelő szteránvázas koronaétereket kaptuk, az oszlopkromatográfiás tisztítás után több esetben kitűnő kitermelést (akár 93%) értünk el. A vékonyrétegkromatográfiás vizsgálatokkal követett reakciók azt mutatták, hogy a reakciók a fenti enyhe körülmények között néhány óra alatt gyakorlatilag teljesen végbementek.

17. Megfigyeléseink szerint kizárólag a koronaéter aminocsoportja acileződött. Leírtuk a palládium-acil köztitermék és amin reakció mechanizmusát.



**3. ábra.** 17-Jód-16-én szteroidok aminokarbonilezése koronaéterekkel

18. A palládium-katalizált reakciók a szteránváz A és B gyűrűjén levő különböző funkciós csoportjait jól tolerálták. Ennek következtében a módszer kiválóan alkalmas a gyakorlati szempontból fontos vegyületek előállítására is.

## Tudományos közlemények, előadások

### I. A PhD értekezés alapjául szolgáló tudományos közlemények

1. **Petz, Gy.** Gálik, J. Horváth, Z. Tuba, Z. Berente, Z. Pintér, L. Kollár: Facile, High-yielding Synthesis of Steroidal Crown Ethers via Palladium-catalyzed Carbonylation Reaction. *Synth. Commun.* 31 (3), (2001) 335-341. **IF: 0,912**
2. **A. Petz,** J. Horváth, Z. Tuba, Z. Pintér, L. Kollár: Facile sythesis of 17-formyl steroids via Palladium-catalyzed homogeneous Carbonylation Reaction. *Steroids* 67 (2002) 777-781. **IF: 2,524**
3. **A. Petz,** Z. Pintér, L. Kollár: Mass spectrometric studies on the coupling model reaction towards alkenyl-aryl-ketones. *J. Biochem. Biophys. Meth.* 61 (2004) 241-245. **IF: 1,302**
4. **A. Petz,** G. Péczely, Z. Pintér, L. Kollár: Carbonylative and direct Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions with 1-iodo-cyclohexene *J. Mol. Catal.* 255 (2006) 97-102 **IF: 2,511**

### II. Egyéb tudományos közlemények

1. Y. Qu, A. Harris, A. Hegmans, **A. Petz,** P. Kabolizadeh, H. Penazova, N. Farrell: Synthesis and DNA conformational changes of non-covalent polynuclear platinum complexes. *J. Inorg. Biochem.* 98 (2004) 1591-1598. **IF: 2,225**
2. P Balogh, **A Petz:** Selective binding of biotinylated albumin to the lymphoid microvasculature. *Histochem. Cell Biology* 123 (4-5) (2005) 357-363. **IF: 2,239**
3. A. Takács, B. Jakab, **A. Petz,** L. Kollár: Homogenous catalyic aminocarbonylation of nitrogen-containing iodo-heteroaromatics. Synthesis of N-substituted nicotinamide related compounds. *Tetrahedron*, 63 (2007) 10372-10378. **IF: 2,817**
4. A. Takács, **A. Petz,** B. Jakab, L. Kollár: Aminocarbonylation of 2-iodothiophene: High-yielding synthesis of thiophen-2-yl-glyoxylamides. *Lett. Org. Chem.* 4 (8) (2007) 590-594. **IF: 1,004**
5. A. Takács, **A. Petz,** L. Kollár: Palladium-catalysed aminocarbonylation of iodoarenes and iodoalkenes with aminophosphonate as N-nucleophile. *Tetrahedron* 64 (37) (2008) 8726-8730. **IF: 2,817**
6. A. Takács, R. Farkas, **A. Petz,** L. Kollár: High-yielding Synthesis of 2-Aryl-acrylamides via Homogeneous Catalytic Aminocarbonylation of  $\alpha$ -Iodo-styrene and  $\alpha,\alpha'$ -Diiodo-1,4-divinylbenzene. *Tetrahedron* 64 (2008) 61-66. **IF:2,817**
7. R. Farkas, A. Szilágyi, **A. Petz,** L. Kollár: High-yielding Palladium-catalysed Aminocarbonylation of 1',4-Diiodostyrene. *Tetrahedron* (accepted) **IF:2,817**

8. Kovács B., **Petz A.**: Fluoreszcencia kioltáson alapuló új eljárás uranil-ionok meghatározására.- *A lumineszcencia kutatások aktuális kérdései XVIII/ MTA-JPTE Pécs* (1995) 21-29.
9. **Petz A.**, Kovács B., Szabó K.: Extrakciós eljárás optimalizálása uranil-ionok fluoreszcenciás meghatározásához.- *A lumineszcencia kutatások aktuális kérdései XVIII/ MTA-JPTE Pécs* (1995) 60-67.
10. Kovács B., **Petz A.**: Novel method for Determination of Uranyl Ion Based on Fluorescence Quenching.- *The 3<sup>rd</sup> Symposium on Analytical and Environmental Problems* /ed. Z Galbács/ (1998) p. 48-56
11. **Petz A.**, Kollár L.: Királis homogén katalizátorok. *Magyar Kémikusok Lapja* (2004.) 59. 11. 376-381.

### III. A PhD értekezés alapjául szolgáló előadások, poszterek

1. Skodáné Földes R., Horváth J., Tuba Z., **Petz A.**, Kollár L.: Szteroidok funkcióscsoportjainak kiépítése homogénkatalitikus reakciókban. (p. 42) XXXIV. Komplexkémiái Kollokvium, Tata, 1999. 05. 19-21.
2. **A. Petz**, Z. Tuba, Z. Pintér, Z. Berente, L. Kollár: Synthesis and characterization of steroidal crown ethers. (P-10) 5<sup>th</sup> Symposium on Instrumental Analysis. Pécs, 24-27. 10. 1999.
3. **Petz**, R. Skoda-Földes, L. Kollár: Homogeneous catalytic carbonylation of steroids (p.69). 13<sup>th</sup> Eur. Symp. on Org. Chem.; Dubrovnik-Cavtat, 10-15. 09. 2003.
4. **A. Petz**, Z. Pintér, L. Kollár: Mass spectrometric studies on the complex reaction mixtures obtained under carbonylative Suzuki-coupling. (P-52) 7<sup>th</sup> Int. Symp. on Instrumental Analysis. Pécs, 21-24. 09. 2003.
5. **A. Petz**, Z. Tuba, Z. Berente, Z. Pintér, L. Kollár: Synthesis and characterization of steroidal crown ethers. (p.111) 7<sup>th</sup> Int. Symp. on Applied and Bioinorganic Chemistry (ISABC-7). Guanajuato (Mexico), 01-05. 04. 2003.

### IV. Egyéb előadások

1. K. Szabó, **A. Petz**: Fluorimetric determination of critical micelle concentration of tensides. (p31) 3<sup>rd</sup> Symposium on Instrumental Analysis Pécs, (1995.)